

Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 1919–1929

Pomimo zastosowania radykalnej radiochemioterapii, u większości chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca dochodzi do progresji choroby. W badaniu III fazy u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania bez progresji po radykalnej radiochemioterapii (z przynajmniej 2 cyklami chemioterapii zawierającej pochodne platyny) porównano leczenie konsolidujące z zastosowaniem przeciwciała anty-PDL1 lub placebo.

Metody. Chorych przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia durwalumabem (10 mg/kg) lub placebo, podawanych dożylnie co 2 tygodnie przez 12 miesięcy. Leczenie rozpoczynano w ciągu 42 dni po zakończeniu radiochemioterapii. Pierwotnymi punktami końcowymi badania był czas wolny od progresji (oceniany centralnie przez niezależny zespół) oraz czas całkowitego przeżycia (nie planowano oceny w trakcie badania). Drugoplanowymi punktami końcowymi były: udział 12- i 18-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji, udział obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do zgonu lub odległych przerzutów oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Spośród 713 chorych poddanych randomizacji 709 otrzymało leczenie konsolidujące (473 — durwalumab oraz 236 — placebo). Mediana czasu do progresji wyniosła 16,8 miesiąca (95% przedział ufności 13,0 do 18,1) w grupie otrzymującej durwalumab w porównaniu do 5,6 miesiąca (95% przedział ufności 4,6 do 7,8) w grupie otrzymującej placebo (stratyfikowany współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,52; 95% przedział ufności 0,42 do 0,65; $p < 0,001$). Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł w obu grupach odpowiednio 55,9% i 35,3%, a 18-miesięcznych 44,2% i 27,0%. Zarówno udział odpowiedzi (28,4% vs 16,0%; $p < 0,001$), jak i mediana utrzymywania się odpowiedzi po 18 miesiącach (u 72,8% vs 46,8% chorych) były wyższe w grupie leczonej durwalumabem niż w grupie placebo. Mediana czasu do zgonu lub odległych przerzutów była dłuższa wśród otrzymujących durwalumab niż wśród otrzymujących placebo (23,2 miesiąca vs 14,6 miesiąca; $p < 0,001$). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 29,9% chorych otrzymujących durwalumab oraz u 26,1% otrzymujących placebo; najczęściej występującym działaniem niepożądanym w stopniu 3. lub 4. było zapalenie

płuc (odpowiednio 4,4% i 3,8%). Łącznie 15,4% chorych leczonych durwalumabem oraz 9,8% otrzymujących placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Czas wolny od progresji był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej durwalumab w porównaniu do placebo. W grupie leczonej durwalumabem uzyskano również lepsze wyniki w drugoplanowych punktach końcowych. Bezpieczeństwo leczenia było podobne w obu grupach.

Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 2531–2544

W badaniu I fazy aksykabtagen ciloleucel (*axi-cel*), autologiczne limfocyty T z chimerycznymi receptorami antygennymi (CAR — *chimeric antigen receptor*) przeciw CD19, okazał się skuteczny u chorych na oporne chłoniaki z dużych komórek B po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia.

Metody. Do wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy włączono 111 chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B lub chłoniaka grudkowego po transformacji z chorobą oporną na standardowe leczenie. Chorzy otrzymali docelową dawkę 2×10^6 anty-CD19 CAR komórek T na 1 kg masy ciała po kondycjonowaniu niskimi dawkami cyklofosfamid i fludarabiny. Głównym punktem końcowej oceny był udział obiektywnych odpowiedzi (połączony udział całkowitych i częściowych odpowiedzi). Wtórnymi punktami końcowej oceny były czas całkowitego przeżycia, bezpieczeństwo oraz ocena biomarkerów.

Wyniki. *Axi-cel* wytworzono dla 110 (99%) i podano 101 (91%) spośród 111 chorych włączonych do badania. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 82%, w tym całkowitych — 54%. Po medianie czasu obserwacji 15,4 miesiąca odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 42% chorych, w tym u 40% chorych potwierdzono całkowitą odpowiedź. Udział 18-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 52%. Najczęstszym działaniem niepożądanym ≥ 3 . stopnia była neutropenia (u 78% chorych), niedokrwistość (u 43%) i małopłytkowość (u 38%). Zespół uwalniania cytokin w stopniu ≥ 3 i zdarzenia neurologiczne wystąpiły odpowiednio u 13% i 28% chorych. Trzech chorych zmarło w trakcie leczenia. Wyższe stężenie CAR komórek T we krwi wiązało się z odpowiedzią.

Wnioski. W wieloośrodkowym badaniu leczenie *axi-cel* (limfocytami T z CAR) chorych na opornego chłoniaka z dużych komórek B wiązało się z wysokim udziałem długotrwałych odpowiedzi. Objawy niepożądane obejmowały mielosupresję, zespół uwalniania cytokin i zaburzenia neurologiczne.

Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 2545–2554

Chorzy na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B i na chłoniaka grudkowego opornego lub z nawrotem po immunochemioterapii i przeszczepieniu szpiku mają złe rokowanie. Uzyskano wysokie udziały odpowiedzi po zastosowaniu komórek T ze zmodyfikowanym chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) przeciw CD19 w nowotworach z komórek B, przy czym dane dotyczące chłoniaka z komórek B były ograniczone.

Metody. Zastosowano autologiczne komórki T z ekspresją CD19 CAR (CTL019) do leczenia chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B i chłoniaka grudkowego z nawrotem lub opornością na leczenie. Oceniano odpowiedź, toksyczność oraz ekspansję i przetrwanie komórek CTL019 *in vivo*, jak również odnowę immunologiczną.

Wyniki. 28 dorosłych chorych na chłoniaka otrzymało komórki CTL019 i u 18 z nich uzyskano odpowiedź na leczenie (64%; 95% przedział ufności [CI] 44 do 81). Całkowita remisja wystąpiła u 6 spośród 14 chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (43%; 95% CI, 18 do 71) i u 10 spośród 14 chorych na chłoniaka grudkowego (71%; 95% CI, 42 do 92). Komórki CTL019 mnożyły się *in vivo* i były wykrywane we krwi i szpiku chorych zarówno z odpowiedzią, jak i bez odpowiedzi na leczenie. Osiągnięto trwałe remisje; po medianie czasu obserwacji 28,6 miesiąca odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 86% chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (95% CI 33 do 98) i u 89% chorych na chłoniaka grudkowego (95% CI 43 do 98). Ciężki zespół uwalniania cytokin wystąpił u 5 chorych (18%). Ciężka encefalopatia wystąpiła u 3 chorych (11%), 2 przypadki ustąpiły samoistnie, a jeden zakończył się zgonem. U wszystkich chorych z całkowitą remisją po 6 miesiącach remisja utrzymywała się od 7,7 do 37,9 miesiąca (mediana 29,3 miesiąca) po indukcji, z utrzymującym się ponownym pojawieniem się komórek B u 8 spośród 16 chorych z podwyższeniem stężenia IgG, u 4 spośród 10 chorych i podwyższeniem stężenia IgM, u 6 spośród 10 chorych po 6 miesiącach lub później, a także stężenia IgA u 3 spośród 10 chorych po 18 miesiącach lub później.

Wnioski. Komórki CTL019 mogą być skuteczne w leczeniu nawrotowego lub opornego rozlanego chłoniaka z dużych komórek B i chłoniaka grudkowego. Obserwowano wy-

sokie udziały długotrwałych odpowiedzi, z odnowieniem komórek B i immunoglobulin u części chorych. Przejściowa encefalopatia rozwinęła się u około jednej trzeciej chorych, a ciężki zespół uwalniania cytokin u jednej piątej chorych.

Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 2228–2239

Nie wiadomo, czy współczesna antykoncepcja hormonalna związana jest ze zwiększeniem ryzyka raka piersi.

Metody. Oceniono zależność pomiędzy stosowaniem hormonalnej antykoncepcji a ryzykiem naciekającego raka piersi w narodowej prospektywnej grupie obejmującej wszystkie kobiety w Danii w wieku od 15 do 49 roku życia, które nie chorowały na raka ani na żylną chorobę zatorowo-zakrzepową i nie były leczone z powodu bezpłodności. Narodowe rejestry dostarczyły aktualnych danych dotyczących stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, rozpoznania raka piersi i potencjalnych dodatkowych czynników ryzyka.

Wyniki. Wśród 1,8 miliona kobiet obserwowanych przez średnio 10,9 roku (19,6 milionów osobolat) stwierdzono 11 517 raków piersi. W porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały hormonalnej antykoncepcji, względne ryzyko raka piersi wśród kobiet obecnie lub niewiele wcześniej ją stosujących wyniosło 1,20 (95% przedział ufności [CI] 1,14 do 1,26). Ryzyko wzrastało od 1,09 (95% CI 0,96 do 1,23) wśród stosujących leki przez mniej niż rok do 1,38 (95% CI 1,26 do 1,51) wśród stosujących leki przez ponad 10 lat ($p = 0,002$). Wśród kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję przez ≥ 5 lat ryzyko raka piersi po jej przerwaniu było nadal wyższe w porównaniu do kobiet, które jej nie stosowały. Oszacowane współczynniki ryzyka związanego z obecnym lub wcześniejszym stosowaniem różnych doustnych środków antykoncepcyjnych (estrogeny-progestageny) wahały się od 1,0 do 1,6. Kobiety, które obecnie lub niedawno stosowały domaciczne środki zawierające jedynie progestageny, również miały wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały hormonalnej antykoncepcji (względne ryzyko 1,21; 95% CI 1,11 do 1,33). Całkowity bezwzględny wzrost zachorowań na raka piersi wśród kobiet, które obecnie lub wcześniej stosowały jakiegokolwiek hormonalne środki antykoncepcyjne, wyniósł 13 (95% CI 10 do 16) na 100 000 osobolat lub około jedno dodatkowe rozpoznanie raka piersi na każde 7690 kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne przez rok.

Wnioski. Ryzyko raka piersi jest wyższe u kobiet, które stosują lub niewiele wcześniej stosowały współczesną antykoncepcję hormonalną, niż u kobiet, które nigdy jej nie stosowały. Ryzyko to wzrasta wraz z czasem jej stosowania; jednak bezwzględny wzrost ryzyka jest niewielki.

Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)

Tewari KS, Sill MW, Penson RT i wsp.

Lancet 2017; 390: 1654–1663

Hamujący neoangiogenezę lek bewacyzumab został dopuszczony do leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy przez US Food and Drug Administration 14 sierpnia 2014 roku na podstawie wyników drugiej analizy, przeprowadzonej (w 2012 roku) po wystąpieniu 271 zgonów w badaniu Gynecologic Oncology Group (GOG) 240, w której stwierdzono wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS). Przedstawiono ostateczną analizę pierwotnie zaplanowanych punktów końcowej oceny, OS i działań niepożądanych.

Metody. Do kontrolowanego otwartego badania III fazy włączano w 81 ośrodkach w USA, Kanadzie i Hiszpanii chorych na rozlanego, przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy. Do kryteriów włączenia należały: stan ogólny 0–1 wg GOG, odpowiednia wydolność nerek, wątroby i szpiku kostnego; brak zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i zaburzeń krzepnięcia; współczynnik białka w moczu do kreatyniny < 1; mierzalna choroba. Chore, które otrzymały chemioterapię z powodu nawrotu, z niegojącymi się ranami lub aktywnym krwawieniem, nie kwalifikowały się do badania. Chore przydzielano losowo w stosunku 1:1:1:1 do dożyłnej chemioterapii cisplatyną (50 mg/m² w dniu 1. lub 2.) w połączeniu z paklitakselem (135 mg/m² lub 175 mg/m² w dniu 1.) lub do topotekanu (0,75 mg/m² w dniach 1–3) w połączeniu z paklitakselem (175 mg/m² w dniu 1.) z dożylnym podawaniem lub bez podawania bewacyzumabu (15 mg/kg w dniu 1.) w 21-dniowych cyklach do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez chore lub całkowitej odpowiedzi. Chore stratyfikowano wg stanu sprawności GOG (0 vs 1), wcześniejszej radiouczulającej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, stanu choroby (nawrót, choroba przetrwała, rozsiew). Leczenie było otwarte. Głównym punktem końcowej oceny były OS (w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia) i działania niepożądane (u wszystkich chorych, które otrzymały leczenie), oceniane w drugiej i ostatecznej analizie przez niezależną komisję (Data and Safety Monitoring Board). Ostateczną analizę przeprowadzono dla 450 chorych po wystąpieniu 346 zgonów.

Wyniki. Od 6 kwietnia 2009 do 3 stycznia 2012 roku do badania włączono 452 chore (225 [50%] do grup otrzymujących wyłącznie chemioterapię i 227 [50%] do grup otrzymujących chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem). Do 7 marca 2014 roku wystąpiło 348 zgonów, co spełniło wcześniej ustalone kryteria ostatecznej analizy danych. Wykazano znamienne wydłużenie OS w grupach

otrzymujących chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grup otrzymujących wyłącznie chemioterapię (odpowiednio 16,8 miesiąca i 13,3 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,77 [95% CI 0,62–0,95]; p = 0,007). OS wśród chorych, które nie otrzymały wcześniej radioterapii na obszar miednicy, wyniosło odpowiednio 24,5 i 16,8 miesiąca (0,64 [0,37–1,10]; p = 0,11). OS po progresji nie różniło się znamienne pomiędzy grupami otrzymującymi chemioterapię z udziałem lub bez udziału bewacyzumabu (odpowiednio 8,4 miesiąca i 7,1 miesiąca; 0,83 [0,66–1,05]; p = 0,06). Wśród chorych po wcześniejszej radioterapii przetoki (jakiegokolwiek stopnia) wystąpiły u 32 spośród 220 chorych (15%) w grupie otrzymującej bewacyzumab w porównaniu do 3 spośród 220 (1%) w grupach poddanych wyłącznie chemioterapii. Przetoki 3. stopnia wystąpiły odpowiednio u 13 (6%) i u 1 chorej (< 1%). Nie stwierdzono przetok zakończonych chirurgiczną interwencją, posocznicią lub zgonem.

Wnioski. Korzyść wynikająca z dołączenia bewacyzumabu utrzymywała się przy wydłużonym czasie obserwacji. Nie obserwowano krótszego przeżycia po progresji wśród chorych leczonych bewacyzumabem. Wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia hamującego neoangiogenezę u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma

Long GV, Hauschild A, Santinami M i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 1813–1823

Skojarzone leczenie inhibitorem BRAF — dabrafenibem z inhibitorem MEK, trametynibem — wydłuża czas przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Oceniono, czy zastosowanie dabrafenibu z trametynibem w uzupełniającym leczeniu po usunięciu czerniaka poprawi wyniki leczenia chorych w III stopniu zaawansowania z mutacją *BRAF* V600.

Metody. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy 870 chorych po całkowitym usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania z mutacją *BRAF* V600E lub V600K przydzielano losowo do leczenia doustnym dabrafenibem w dawce 150 mg 2 razy dziennie z trametynibem w dawce 2 mg 1 raz dziennie (438 chorych) lub dwóch odpowiednio dobranych rodzajów placebo (432 chorych) przez 12 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od nawrotu, a drugoplanowymi — czas całkowitego przeżycia, czas wolny od odległych przerzutów, od nawrotu oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Po medianie obserwacji 2,8 roku szacowany udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 58% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 39% w grupie otrzy-

mującej placebo (współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,47; 95% przedział ufności [CI] 0,39 do 0,58; $p < 0,001$). Udział 3-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 86% w grupie leczonej w sposób skojarzony i 77% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,57; 95% CI 0,42 to 0,79; $p = 0,0006$), ale ta różnica nie spełniła założonego progu dla analizy w trakcie badania (*interim analysis boundary* $p = 0,000019$). Udziały przeżyć wolnych od odległych przerzutów oraz od nawrotu były również wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone niż placebo. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu z trametynibem pokrywał się z obserwowanym w leczeniu chorych na rozsialego czerniaka.

Wnioski. Zastosowanie dabrafenibu z trametynibem w uzupełniającym leczeniu chorych po usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania z mutacją *BRAF* V600 wiązało się ze znaczącym obniżeniem ryzyka nawrotu choroby oraz nie powodowało nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 1824–1835

Niwolumab i ipilimumab są inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego stosowanymi w leczeniu zaawansowanego czerniaka. W Stanach Zjednoczonych ipilimumab zarejestrowano również w uzupełniającym leczeniu chorych na czerniaka na podstawie badania III fazy, w którym wykazano wydłużenie czasu wolnego od nawrotu oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do placebo. Oceniono skuteczność niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w uzupełniającym leczeniu chorych po radykalnym usunięciu zaawansowanego czerniaka.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 906 chorych powyżej 15 roku życia, po całkowitym usunięciu czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC lub IV, przydzielano losowo do niwolumabu w dawce 3 mg/kg podawanego dożylnie co 2 tygodnie (453 chorych) lub ipilimumabu w dawce 10 mg/kg — 4 dawki podawane co 3 tygodnie, a następnie co 12 tygodni (453 chorych). Chorych leczono przez 1 rok lub do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub do wycofania zgody na udział w badaniu. Pierwotnym punktem końcowym był czas do nawrotu w analizie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Po czasie obserwacji co najmniej 18 miesięcy udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 70,5% (95% przedział ufności [CI] 66,1 do 74,5) w grupie leczonej niwolumabem oraz 60,8% (95% CI 56,0 do 65,2) wśród leczonych ipilimumabem (współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu 0,65; 97,56% CI 0,51 do 0,83; $p < 0,001$). Związane z leczeniem działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 14,4% chorych otrzymujących

niwolumab oraz u 45,9% otrzymujących ipilimumab; leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u odpowiednio 9,7% i 42,6% chorych. Dwa zgony związane z toksycznością leczenia (0,4%) wystąpiły w grupie leczonej ipilimumabem po ponad 100 dniach od leczenia.

Wnioski. Uzupełniające leczenie niwolumabem chorych po doszczętnym usunięciu czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC lub IV wiąże się ze znaczącym wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu oraz ze znacząco rzadszym występowaniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia w porównaniu do leczenia ipilimumabem.

PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group

Borchmann P, Goergen H, Kobe C i wsp.

Lancet 2017; 390: 2790–2802

Intensywna wielolekowa chemioterapia eBEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w eskalowanych dawkach) jest bardzo aktywna w leczeniu chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, kosztem nasilonych działań niepożądanych. U części chorych udaje się osiągnąć wyleczenie z zastosowaniem mniej obciążających sposobów leczenia. Zbadano, czy oceniona za pomocą badania PET odpowiedź metaboliczna po 2 cyklach eBEACOPP (PET-2) pozwoli na dostosowanie intensywności dalszego leczenia: intensyfikacji u chorych PET-2-dodatnich oraz zmniejszenia u chorych PET-2-ujemnych.

Metody. W 301 ośrodkach w Niemczech, Szwajcarii, Austrii, Holandii i Czechach do otwartego badania III fazy włączano chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, w wieku 18–60 lat. Po centralnej ocenie PET-2 chorych przydzielano losowo (1:1) do jednej z 2 równoległych grup. Chorzy PET-2-dodatni byli przydzielani do 6 kolejnych cykli eBEACOPP (łącznie 8 × eBEACOPP) lub eBEACOPP z rytuksymabem (8 × R-eBEACOPP). Chorzy PET-2-ujemni byli przydzielani do 6 kolejnych eBEACOPP (8 × eBEACOPP) lub leczenia doświadczalnego z zastosowaniem dwóch dodatkowych cykli (łącznie 4 × eBEACOPP). W czerwcu 2011 roku zgłoszono poprawkę do protokołu ograniczającą standardowe leczenie do 6 × eBEACOPP, od tego czasu chorzy PET-2 dodatni nie byli randomizowani, tylko otrzymywali 6 × eBEACOPP, natomiast chorzy PET-2-ujemni otrzymywali 6 × eBEACOPP (standard) lub 4 × eBEACOPP (ramię eksperymentalne). Randomizację prowadzono centralnie, stratyfikowano wg ośrodka, wieku (< 45 vs ≥ 45 lat), stopnia zaawansowania (IIIB, IIIC vs IIIB, IV), międzynarodowego indeksu rokowniczego (0–2 vs 3–7) oraz

płci. Rytuksymab w schemacie eBEACOPp podawano dożylnie w dawce 375 mg/m² (maksymalna dawka całkowita 700 mg). Pierwotnym punktem oceny było wykazanie wyższości badanego ramienia w grupie chorych PET-2-dodatnich oraz *non-inferiority* ramienia eksperymentalnego w grupie chorych PET-2-ujemnych pod względem czasu wolnego od progresji. *Non-inferiority* określono jako bezwzględną różnicę 6% w udziale 5-letnich przeżyć wolnych od progresji. Pierwotną analizę w grupie PET-2-ujemnej przeprowadzono zgodnie z protokołem; wszystkie pozostałe analizy prowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 14 maja 2008 do 18 lipca 2014 roku do badania włączono 2101 chorych, spośród których 137 nie spełniało kryteriów włączenia i zostało wyłączonych przed randomizacją, a kolejnych 19 wyłączono po randomizacji. W grupie 434 PET-2-dodatnich chorych przydzielonych losowo do leczenia (217 w każdym ramieniu); udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 89,7% (95% CI 85,4–94,0) wśród leczonych eBEACOPp i 88,1% (83,5–92,7) wśród otrzymujących R-eBEACOPp (*log-rank* *p* = 0,46). U chorych PET-2-ujemnych przydzielonych losowo do 8 × eBEACOPp lub 6 × eBEACOPp (*n* = 504) lub 4 × eBEACOPp (*n* = 501) udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł odpowiednio 90,8% (95% CI 87,9–93,7) i 92,2% (89,4–95,0; różnica 1,4%, 95% CI –2,7 do 5,4). W grupie otrzymującej 4 × eBEACOPp stwierdzono mniej poważnych zakażeń (40 [8%] spośród 498 vs 75 [15%] spośród 502) oraz powikłań narządowych (38 [8%] spośród 498 vs 91 [18%] spośród 502) niż w ramionach 8 × eBEACOPp lub 6 × eBEACOPp u chorych PET-2-ujemnych. Stwierdzono 10 zgonów związanych z leczeniem: cztery w grupie PET-2-dodatniej (jeden [*<* 1%] w grupie 8 × eBEACOPp, trzy [1%] w 8 × R-eBEACOPp) oraz sześć wśród chorych PET-2-ujemnych (6 [1%] w 8 × eBEACOPp lub 6 × eBEACOPp).

Wnioski. Dodanie rytuksymabu nie poprawiło korzystnych wyników leczenia osiąganych z zastosowaniem eBEACOPp u chorych PET-2 dodatnich. Uzyskanie ujemnego wyniku PET-2 pozwala zmniejszyć liczbę cykli eBEACOPp do 4 bez pogorszenia wyników leczenia. Prowadzenie chemioterapii eBEACOPp na podstawie wyniku PET-2 zapewnia doskonałą skuteczność leczenia wszystkim chorym oraz wydłuża czas przeżycia poprzez zmniejszenie ryzyka związanego z leczeniem w grupie chorych PET-2-ujemnych. Strategię leczenia na podstawie wyniku badania PET wykonanego po 2 cyklach chemioterapii powinno się zalecać u wszystkich chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Petrylak DP, de Wit R, Chi KN i wsp.

Lancet 2017; 390: 2266–2277

W leczeniu chorych na platynoopornego zaawansowanego lub uogólnionego raka dróg moczowych możliwości leczenia są ograniczone. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w skojarzeniu z ramucyrumabem (ludzkim przeciwciałem IgG1 przeciwko VEGFR-2) lub placebo w tej grupie chorych.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania III fazy z losowym doborem włączano chorych na zaawansowanego lub uogólnionego raka dróg moczowych, u których doszło do progresji podczas stosowania lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej związku platyny. Dopuszczano leczenie jednym inhibitorem punktów kontrolnych. Chorych przydzielono losowo (1:1) do docetakselu (75 mg/m²) w skojarzeniu z ramucyrumabem (10 mg/kg) lub placebo, podawanych dożylnie w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pierwotnym punktem końcowym był oceniony przez badacza czas wolny od progresji, analizowany zgodnie z intencją leczenia w grupie pierwszych przydzielonych losowo 437 chorych.

Wyniki. Od lipca 2015 do kwietnia 2017 roku 530 chorych przydzielono losowo do ramucyrumabu z docetaksemem (*n* = 263) lub do placebo z docetaksemem (*n* = 267). Czas wolny od progresji był znacząco dłuższy wśród otrzymujących ramucyrumab z docetaksemem w porównaniu do placebo skojarzonego z docetaksemem (mediana 4,07 miesiąca [95% CI 2,96–4,47] vs 2,76 miesiąca [2,60–2,96]; współczynnik ryzyka [HR] 0,757, 95% CI 0,607–0,943; *p* = 0,0118). Wyniki te potwierdzono także w zaślepionej, niezależnej analizie centralnej. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 53 (24,5%, 95% CI 18,8–30,3) spośród 216 chorych otrzymujących ramucyrumab i u 31 (14,0%, 9,4–18,6) spośród 221 otrzymujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były: zmęczenie, utrata włosów, biegunka, utrata apetytu i nudności, które występowały głównie w 1. i 2. stopniu nasilenia. Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 była zbliżona w grupie otrzymującej ramucyrumab i placebo (działania niepożądane u 156 [60%] spośród 258 vs 163 [62%] spośród 265). Nie obserwowano nieoczekiwanych działań niepożądanych. U 63 spośród 258 chorych (24%) przydzielonych do ramucyrumabu i 54 spośród 265 (20%) przydzielonych do placebo obserwowano poważne działania niepożądane, uznane przez badaczy za związane z zastosowanym leczeniem. W trakcie leczenia i 30 dni po jego zakończeniu stwierdzono 38 zgonów

wśród 258 chorych (15%) przydzielonych do ramucyrumabu i 43 wśród 265 (16%) przydzielonych do placebo, spośród których odpowiednio 8 (3%) i 5 (2%) zgonów zostało uznanych przez badaczy za związane z leczeniem. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zgonu w trakcie leczenia była posocznica (4 [2%] vs 0 [0%]). Wystąpił jeden zgon z powodu neutropenicznej posocznicy u chorego, który otrzymał ramucyrumab.

Wnioski. W badaniu III fazy wykazano, że zastosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z docetakselem u chorych na platynoopornego zaawansowanego raka dróg moczowych wydłuża czas wolny od progresji w porównaniu do chemioterapii. Powyższe dane potwierdzają, że zahamowanie szlaku sygnałowego zależnego od VEGFR-2 może stanowić nową możliwość leczenia chorych na raka dróg moczowych.

Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial

Huh WK, Joura EA, Giuliano AR i wsp.

Lancet 2017; 390: 2143–2159

Wstępne analizy wyników badań przeprowadzonych w grupie kobiet w wieku 16–26 lat wykazały skuteczność 9-walentnej szczepionki przeciw wirusowi ludzkiego brodawczaka (9vHPV; HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) w zapobieganiu zakażeniom i chorobom zależnym od HPV 31, 33, 45, 52 i 58. Potwierdzono także równoważność szczepionki 9vHPV w zakresie indukowania odpowiedzi humoralnej w stosunku do 4-walentnej szczepionki przeciw HPV (HPV 6, 11, 16 i 18). Oceniono skuteczność szczepionki 9vHPV po 6 latach od pierwszego podania i odpowiedź humoralną w ciągu 5 lat.

Metody. Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z losowym doбором chorych przeprowadzono w 105 ośrodkach w 18 krajach i oceniono skuteczność, immunogenność oraz bezpieczeństwo 9-walentnej szczepionki 9vHPV. Zdrowe kobiety w wieku 16–26 lat, u których dotychczas nie stwierdzono nieprawidłowych wyników cytologicznych i nieprawidłowych wyników biopsji błony śluzowej szyjki macicy, które posiadały nie więcej niż 4 partnerów seksualnych, przydzielano losowo (1:1) do 3 domięśniowych zastrzyków (w ciągu 6 miesięcy) szczepionki 9vHPV lub qHPV (grupa kontrolna). Pierwotnymi punktami końcowymi były wystąpienie: CIN w stopniu 2 lub 3, przedinwazyjnego raka gruczołowego lub inwazyjnego raka szyjki macicy, VIN w stopniu 2/3, raka sromu, VAIN w stopniu 2/3, raka pochwy związanych z zakażeniem wirusem HPV 31, 33, 45, 52 i 58, a także wykazanie nie mniejszej skuteczności (wykluczając 1,5-krotne zmniejszenie) w zakresie średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT) w odpowiedzi humoralnej na szczepionkę anty-HPV 6, 11, 16, i 18. Weryfikowano rozpoznania histopatologiczne

i oceniano w analizowanym materiale tkankowym obecność HPV DNA. Pierwotną ocenę skuteczności stanowiła analiza skuteczności typu *superiority* przeprowadzona w grupie leczonej zgodnie z protokołem. Dodatkowo oceniano skuteczność w zmodyfikowanej grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia. Pierwotną ocenę immunogenności przeprowadzono w analizie *non-inferiority*.

Wyniki. Od 26 września 2007 do 18 grudnia 2009 roku do badania włączono 14 215 kobiet, które przydzielono losowo do szczepionki 9vHPV (n = 7106) lub qHPV (n = 7109). W grupie leczonej zgodnie z protokołem częstość występowania chorób szyjki macicy, sromu i pochwy o wysokim stopniu histologicznej złośliwości, zależnych od HPV 31, 33, 45, 52 i 58, wyniosła 0,5/10 000 osobolat w grupie zaszczepionej 9vHPV i 19,0/10 000 osobolat w grupie zaszczepionej qHPV, co odpowiadało 97,4% skuteczności (95% CI 85,0–99,9). Średnie geometryczne mian przeciwciał przeciw HPV 6, 11, 16 i 18 były nie mniejsze po zastosowaniu szczepionki 9vHPV w porównaniu do szczepionki qHPV w okresie od 1 do 3 lat po szczepieniu. Nie odnotowano klinicznie znamiennych różnic w zakresie poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupami. W okresie obserwacji po szczepieniu odnotowano 11 zgonów (6 w grupie zaszczepionej 9vHPV i 5 w grupie zaszczepionej qHPV), żaden z nich nie był związany z przeprowadzonym szczepieniem.

Wnioski. Zastosowanie szczepionki 9vHPV zapobiega zakażeniu, nieprawidłowościom cytologicznym, zmianom o wysokim stopniu histologicznej złośliwości i zmniejsza częstość zabiegów w zakresie szyjki macicy związanych z wirusem HPV 31, 33, 45, 52 i 58. Obie szczepionki 9vHPV i qHPV charakteryzuje zbliżony profil immunogeniczny w odniesieniu do HPV 6, 11, 16 i 18. Skuteczność szczepionki utrzymywała się do 6 lat. Zastosowanie szczepionki 9vHPV mogłoby zapewnić szerszy zakres profilaktyki i zapobiec 90% przypadków raka szyjki macicy na świecie.

Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial

Wu YL, Cheng Y, Zhou X i wsp.

Lancet 2017; 18: 1454–1466

Dakomitinib jest nieodwracalnym inhibitorem EGFR drugiej generacji. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo dakomitinibu z odwracalnym inhibitorem EGFR pierwszej generacji w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z aktywującą mutacją w genie *EGFR*.

Metody. Do międzynarodowego, wieloośrodkowego otwartego badania III fazy z losowym doбором chorych (ARCHER 1050) włączono dorosłych chorych (≥ 18 rż. lub

≥ 20 rż. w Japonii i Południowej Korei) na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z jedną z mutacji w genie *EGFR* (delecją w eksonie 19 lub mutacją punktową Leu858Arg) w 71 ośrodkach akademickich i szpitalach uniwersyteckich 7 krajów. Chorych przydzielano losowo (1:1) do dakomitynibu podawanego doustnie w dawce 45 mg dziennie (w 28-dniowych cyklach) lub gefitynibu podawanego doustnie w dawce 250 mg dziennie (w 28-dniowych cyklach) do wystąpienia progresji choroby lub spełnienia innych kryteriów zakończenia leczenia. Przydział losowy stratyfikowano względem rasy i typu mutacji *EGFR*. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji, oceniany niezależnie w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 9 maja 2013 do 20 marca 2015 roku 452 chorych spełniających kryteria włączenia przydzielono losowo do dakomitynibu ($n = 227$) lub gefitynibu ($n = 225$). Mediana czasu obserwacji dla oceny czasu wolnego od progresji wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI 20,3–23,9). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 14,7 miesiąca (95% CI 11,1–16,6) w grupie otrzymującej dakomitynib i 9,2 miesiąca (9,1–11,0) w grupie otrzymującej gefitynib (współczynnik ryzyka 0,59, 95% CI 0,47–0,74; $p < 0,0001$). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w 3. i 4. stopniu nasilenia było trądzikopodobne zapalenie skóry (31 spośród 227 chorych [14%] otrzymujących dakomitynib vs 0 spośród 224 chorych otrzymujących gefitynib), biegunka (19 [8%] vs 2 [1%]) oraz podwyższona aktywność ALAT (2 [1%] vs 19 [8%]). Związane z leczeniem poważne działania niepożądane wystąpiły u 21 (9%) chorych otrzymujących dakomitynib i 10 (4%) chorych otrzymujących gefitynib. Stwierdzono 2 zgony związane z leczeniem w grupie chorych otrzymujących dakomitynib (1 związany z nieleczoną biegunką i jeden związany z nieleczoną kamicą przewodów żółciowych/chorobą wątroby) oraz 1 w grupie chorych otrzymujących gefitynib (związany z zapaleniem uchyłków esicy/perforacją jelita powikłaną zapaleniem płuc).

Wnioski. Dakomitynib znamienne wydłużył czas wolny od progresji w pierwszej linii leczenia chorych na NDRp z mutacją *EGFR* w porównaniu do gefitynibu i powinien być rozważany jako nowa możliwość leczenia w tej grupie chorych.

Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma

Wick W, Gorlia T, Bendszus M i wsp.
N Eng J Med 2017; 377: 1954–1963

Na podstawie danych z badań bez losowego doboru chorych bewacyzumab zaleca się w leczeniu progresji glejaka wielopostaciowego. Wyniki badania II fazy sugerują, że

skojarzenie bewacyzumabu z lomustyną może prowadzić do poprawy przeżycia w porównaniu do monoterapii. Oceniono, czy zastosowanie bewacyzumabu z lomustyną u chorych na glejaka wielopostaciowego podczas pierwszej progresji wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną lomustyną.

Metody. Chorych na glejaka wielopostaciowego z progresją po radiochemioterapii przydzielano losowo (2:1) do lomustyny skojarzonej z bewacyzumabem (grupa skojarzonego leczenia — 288 chorych) lub wyłącznej lomustyny (grupa monoterapii — 149 chorych). Oznaczono stan metylacji promotora genu metylotransferazy O⁶-metylguaniny (*MGMT*). Jakość życia i funkcje poznawcze oceniano wyjściowo oraz co 12 tygodni w czasie leczenia. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Przydziałowi losowemu poddano 437 chorych. Mediana liczby 6-tygodniowych cykli wyniosła 3 w grupie leczenia skojarzonego i 1 w grupie monoterapii. Po stwierdzeniu 329 zgonów (75,3%) nie wykazano korzyści w zakresie całkowitego przeżycia z zastosowania leczenia skojarzonego; mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,1 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 8,1 do 10,1) w grupie leczenia skojarzonego i 8,6 miesiąca (95% CI 7,6 do 10,4) w grupie monoterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,95; 95% CI 0,74 do 1,21; $p = 0,65$). Oceniony lokalnie czas wolny od progresji był o 2,7 miesiąca dłuższy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią: 4,2 miesiąca vs 1,5 miesiąca (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,49; 95% CI 0,39 do 0,61; $p < 0,001$). Działania niepożądane w stopniu nasilenia ≥3 wystąpiły u 63,6% chorych w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i u 38,1% chorych poddanych monoterapii. Dodanie bewacyzumabu do lomustyny nie wpłynęło na jakość życia ani na funkcje poznawcze. Potwierdzono znaczenie rokownicze stanu metylacji *MGMT*.

Wnioski. Skojarzenie bewacyzumabu z lomustyną w grupie chorych z progresją glejaka wielopostaciowego, pomimo wydłużenia czasu wolnego od progresji, nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia w porównaniu do monoterapii lomustyną.

20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years

Pan H, Gray R, Braybrooke J i wsp.
N Eng J Med 2017; 377: 1836–1846

U chorych na wczesnego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych zastosowanie hormonoterapii przez 5 lat znamienne zmniejsza udział nawrotów w trakcie leczenia i po leczeniu. Stosowanie hormonoterapii powyżej 5 lat wydłuża okres ochrony za cenę dodatkowych działań niepożądanych. Zebranie danych o ryzyku odległego nawrotu po zakończeniu hormonoterapii po 5 latach powinno pomóc w ustaleniu, kiedy przedłużyć leczenie hormonalne.

Metody. W omawianej metaanalizie uwzględniono wyniki 88 badań klinicznych, do których włączono 62 923 chore na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych bez nawrotu choroby po 5 latach stosowania hormonoterapii. Do oceny wzajemnych zależności pomiędzy średnicą guza, stanem węzłów chłonnych, stopniem histologicznej złośliwości i innymi czynnikami a parametrami przeżycia w okresie od 5 do 20 lat od rozpoznania wykorzystano analizy Kaplana–Meiera oraz regresji Coxa (stratyfikując względem badania i metody leczenia).

Wyniki. Od 5. do 20. roku obserwacji nawroty raka piersi występowały ze stałą częstością. Wykazano silny związek ryzyka odległego nawrotu z cechami T i N. W grupie chorych z cechą T1 ryzyko odległego nawrotu wyniosło 13% w przypadku cechy N0 (T1N0), 20% w przypadku obecności przerzutów w 1–3 węzłach chłonnych (T1N1–3) i 34% w przypadku obecności przerzutów w 4–9 węzłach chłonnych (T1N4–9). W grupie chorych z cechą T2 ryzyko odległego nawrotu wyniosło 19% w przypadku cechy N0 (T2N0), 26% w przypadku T2N1–3 i 41% w przypadku T2N4–9. Wykazano taką samą zależność ryzyka zgonu z powodu raka piersi od cech T i N, natomiast nie wykazano takiej zależności dla raka drugiej piersi. Wzajemnie skorelowany stopień histologicznej złośliwości (dostępny dla 43 590 chorych) i stan Ki67 (dostępny dla 7 692 chorych) stanowiły czynniki predykcyjne

odległego nawrotu o umiarkowanym znaczeniu. Stan receptora progesteronowego (dostępny dla 54 115 chorych) i receptora HER2 (dostępny dla 15 418 chorych leczonych w badaniach bez zastosowania trastuzumabu) nie stanowiły czynników predykcyjnych. W trakcie badania, od 5 do 20 lat od rozpoznania, bezwzględne ryzyko odległego nawrotu w grupie chorych na raka piersi w stopniu klinicznego zaawansowania T1N0 wyniosło 10% w przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości, 13% w przypadku nowotworów o średnim stopniu złośliwości i 17% w przypadku nowotworów o wysokim stopniu histologicznej złośliwości; ryzyko jakiegokolwiek nawrotu lub raka drugiej piersi wyniosło odpowiednio 17%, 22% i 26%.

Wnioski. Po 5 latach hormonoterapii obserwowano stałą częstość występowania nawrotów raka piersi w okresie od 5 do 20 lat od rozpoznania. Wykazano silną zależność ryzyka odległego nawrotu od cech T i N: ryzyko wyniosło od 10 do 41% zależnie od cechy T i N oraz stopnia histologicznej złośliwości.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Dr n. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa